

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
3 de Julio de 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 03/053430 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>:

A61K 31/192, 9/08, A61P 29/00

GARCÍA, Javier [ES/ES]; Avda. Mare de Deu de  
Montserrat, 221, 08041 BARCELONA (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00590

(74) Mandatario: CARPINTERO LÓPEZ, Francisco; Her-  
rero & Asociados, S.L., Alcalá, 35, 28014 MADRID (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:

11 de Diciembre de 2002 (11.12.2002)

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P200102744

11 de Diciembre de 2001 (11.12.2001) ES

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente  
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR),  
patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados salvo  
US*): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.  
[ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, 08041  
BARCELONA (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*): HOME-  
DES BEGUER, Josep [ES/ES]; Avda. Mare de Deu de  
Montserrat, 221, 08041 BARCELONA (ES). SOLANAS  
IBARRA, Pedro, Juan [ES/ES]; Avda. Mare de Deu  
de Montserrat, 221, 08041 BARCELONA (ES). LÓPEZ  
CABRERA, Antonio [ES/ES]; Avda. Mare de Deu de  
Montserrat, 221, 08041 BARCELONA (ES). LIZCANO

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección  
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al  
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: DRINKABLE PREPARATION COMPRISING KETOPROFEN AND THE USE THEREOF IN THE SIMULTANEOUS  
TREATMENT OF A GROUP OF ANIMALS FOR PROCESSES WHICH ARE ACCOMPANIED BY FEVER, INFLAMMATION  
AND/OR PAIN

(54) Título: PREPARACIÓN BEBIBLE QUE COMPRENDE KETOPROFENO Y SU EMPLEO EN EL TRATAMIENTO DE  
PROCESOS QUE CURSAN CON FIEBRE, INFLAMACIÓN Y/O DOLOR, EN UN COLECTIVO DE ANIMALES, DE FORMA  
SIMULTÁNEA

(57) Abstract: The invention relates to a drinkable preparation comprising ketoprofen and drinking water for animals or artificial  
milk for sucklings. The inventive preparation can be used for the simultaneous oral treatment of a group of animals for processes  
which are accompanied by fever, inflammation and/or pain.

(57) Resumen: La preparación bebible comprende agua de bebida para animales o leche artificial para lactantes, suplementada con  
ketoprofeno, y es útil para el tratamiento por vía oral de procesos que cursan con fiebre, inflamación y/o dolor, de un colectivo de  
animales, de forma simultánea.

WO 03/053430 A1

**PREPARACIÓN BEBIBLE QUE COMPRENDE KETOPROFENO Y SU EMPLEO**  
**EN EL TRATAMIENTO DE PROCESOS QUE CURSAN CON FIEBRE,**  
**INFLAMACIÓN Y/O DOLOR, EN UN COLECTIVO DE ANIMALES, DE FORMA**  
**SIMULTÁNEA**

5

**CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se relaciona con el tratamiento por vía oral de procesos que cursan con fiebre, inflamación y/o dolor, de un colectivo de animales, de forma simultánea, mediante el empleo de una preparación bebible que comprende agua de bebida para animales o leche artificial para lactantes, suplementada con ketoprofeno, destinada a ser ingerida simultáneamente por un colectivo de animales.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

15

El ketoprofeno [ácido 2-(3-benzoilfenil)propiónico] es un principio activo inhibidor de la ciclooxigenasa, con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.

Se ha descrito la utilización del ketoprofeno (racémico) en Veterinaria, existiendo especialidades veterinarias que contienen ketoprofeno tanto en forma de comprimidos, para su administración por vía oral a perros, como en forma de solución inyectable para bóvidos, cerdos y caballos. Ambas especialidades son de uso estrictamente individual, es decir, se utilizan para tratar uno por uno a cada animal tanto si se encuentra aislado como si forma parte de una colectividad (granja).

25

En la ganadería intensiva moderna los animales de abasto, por ejemplo, cerdos, terneros, etc., se crían en colectividades que pueden llegar a ser de miles de animales. En estas granjas, la densidad de la población animal es muy elevada, de manera que, cuando surge un foco infeccioso se propaga a todo el colectivo (o como mínimo a toda una nave) con suma rapidez, especialmente si se trata de un proceso respiratorio. En estos casos debe tratarse a todo el colectivo simultáneamente. Si se tratara con los productos disponibles actualmente a base de ketoprofeno, se debería sujetar a todos los animales, administrarles su correspondiente dosis uno por uno, y

30

repetir este proceso durante varios días. Esto conlleva mucho tiempo y mucha mano de obra que encarecería enormemente el tratamiento además de provocar un estrés en los animales que es muy perjudicial para la evolución del proceso, haciendo inviable en la práctica este tipo de tratamientos, al margen del coste que tiene el tratamiento antibiótico que generalmente debe simultanearse.

## COMPENDIO DE LA INVENCION

La invención se enfrenta con el problema de desarrollar un sistema para el tratamiento simultáneo de un colectivo de animales de procesos que cursan con fiebre, inflamación y/o dolor.

La solución proporcionada por la invención se basa en que los inventores han observado que mediante la adición al agua de bebida de un colectivo de animales o a la leche artificial para lactantes, de una solución acuosa de ketoprofeno, en la cantidad necesaria, en función del peso y número de animales presentes, se puede tratar fácilmente a todo el colectivo animal de forma simultánea.

Un método como el proporcionado por esta invención tiene la ventaja de que no es necesario sujetar a cada animal para aplicarle el tratamiento, evitando de ese modo retrasos en la administración del producto y reduciéndose el coste de mano de obra y el estrés en los animales.

Un objeto de esta invención lo constituye una preparación bebible que comprende agua de bebida para animales o leche artificial para lactantes, suplementada con ketoprofeno.

Un objeto adicional de esta invención lo constituye un procedimiento para la obtención de dicha preparación bebible que comprende ketoprofeno.

Otro objeto adicional de esta invención lo constituye el empleo de una solución acuosa de ketoprofeno en la elaboración de dicha preparación bebible que comprende ketoprofeno para el tratamiento por vía oral de procesos que cursan con fiebre, inflamación y/o dolor, de un colectivo de animales, de forma simultánea.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra un esquema del diseño experimental del estudio de la eficacia clínica de una solución acuosa de ketoprofeno al 3% como complemento del tratamiento antibacteriano del Síndrome Respiratorio Bovino (SRB) en terneros (Ejemplo 2) y en terneros lactantes (Ejemplo 3).

5 La Figura 2 es una gráfica que muestra la evolución del índice clínico de cada grupo de terneros, durante el transcurso del tratamiento.

La Figura 3 es una gráfica que muestra la evolución de la temperatura de cada grupo de terneros, a lo largo del tratamiento.

10 La Figura 4 es una gráfica que muestra la evolución del índice clínico de cada grupo de terneros lactantes, durante el transcurso del tratamiento.

La Figura 5 es una gráfica que muestra la evolución de la temperatura de cada grupo de terneros lactantes, a lo largo del tratamiento.

La Figura 6 es una gráfica que muestra la evolución de la temperatura rectal de cada grupo de cerdos, a lo largo del tratamiento.

15 La Figura 7 es una gráfica que muestra la evolución del índice clínico de cada grupo de cerdos, durante el transcurso del tratamiento.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 La invención proporciona una preparación bebible que comprende agua de bebida para animales o leche artificial para lactantes, suplementada con ketoprofeno.

La preparación bebible que comprende ketoprofeno proporcionada por esta invención, en adelante preparación bebible de la invención, es una preparación que puede ser bebida por los animales.

25 El agua de bebida para animales y la leche artificial para lactantes son productos conocidos. Para la puesta en práctica de la invención puede utilizarse cualquier agua de bebida para animales y cualquier leche artificial para lactantes.

30 El ketoprofeno es un producto útil como analgésico, antiinflamatorio y/o antipirético, disponible comercialmente. Alternativamente, puede obtenerse mediante un procedimiento tal como el descrito en la patente norteamericana US 3.641.127. En la preparación bebible de la invención, el ketoprofeno se encuentra disuelto. Debido a que la preparación bebible de la invención está destinada al tratamiento de una

colectividad de animales, la cantidad de ketoprofeno contenida en dicha preparación bebible puede variar dentro de un amplio intervalo. En general, la preparación bebible de la invención contiene ketoprofeno en una cantidad suficiente como para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz al animal que ingiere dicha preparación bebible. Tal como se utiliza en esta descripción, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéutico en el animal, por ejemplo, una cantidad comprendida entre 1 y 5 mg de ketoprofeno por kg de peso vivo de animal que bebe dicha preparación bebible por día (1-5 mg/kg/día). En una realización particular, la preparación bebible de la invención contiene ketoprofeno en cantidad suficiente como para proporcionar 3 mg/kg/día de ketoprofeno al animal que bebe dicha preparación bebible.

La preparación bebible de la invención puede ser utilizada para el tratamiento por vía oral de procesos que cursan con fiebre, inflamación y/o dolor, de un colectivo de animales, de forma simultánea. En el sentido utilizado en esta descripción, el término "procesos que cursan con fiebre, inflamación y/o dolor" incluye a cualquier alteración o patología, de origen infeccioso o no, en donde se manifiesten la totalidad o parte de dichos síntomas. Asimismo, el término "colectivo de animales" se refiere a un conjunto de animales, tal como, por ejemplo, el conjunto de animales presente en una instalación de ganadería intensiva, y el término "de forma simultánea" se refiere a que un colectivo de animales recibe el tratamiento con ketoprofeno a la vez, independientemente de que la totalidad de los animales ingiera la preparación bebible de la invención al mismo tiempo, ya que el ketoprofeno se encuentra en el agua de bebida o en la leche artificial para lactantes.

Los Ejemplos 2 y 3 ponen de manifiesto la eficacia clínica de una preparación bebible de la invención como tratamiento coadyuvante al tratamiento antibacteriano del Síndrome Respiratorio Bovino (SRB) en colectividades de terneros y terneros lactantes. El Ejemplo 4 ilustra la eficacia clínica de una preparación bebible de la invención como tratamiento coadyuvante al tratamiento antibacteriano del Complejo Respiratorio Porcino (CRP) en colectividades de cerdos de engorde.

La preparación bebible de la invención puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende mezclar una solución acuosa de ketoprofeno con agua de bebida para animales o con leche artificial para lactantes. La cantidad de solución

acuosa de ketoprofeno que se mezcla con el agua de bebida o con la leche artificial puede variar dentro de un amplio intervalo. La relación entre (i) la solución acuosa de ketoprofeno y (ii) el agua de bebida o la leche artificial depende de varios factores, entre los que se encuentran la concentración de ketoprofeno en la solución acuosa de ketoprofeno, la cantidad de agua de bebida o de leche artificial ingerida por el animal y la dosis de ketoprofeno a administrar a cada animal. La cantidad de agua o de leche artificial ingerida por los animales es un factor muy variable puesto que depende, entre otras cosas, del peso del animal, de las condiciones climatológicas y del estado clínico del mismo. A modo simplemente ilustrativo, una solución acuosa de ketoprofeno al 3% podría añadirse al agua de bebida para animales en una cantidad comprendida entre 0,5 y 2 mililitros de dicha solución acuosa de ketoprofeno por litro de agua de bebida o bien en una cantidad comprendida entre 1,5 y 7,0 mililitros de dicha solución acuosa de ketoprofeno por litro de leche artificial para lactantes.

La concentración de ketoprofeno en dicha solución acuosa de ketoprofeno puede variar dentro de un amplio intervalo. El límite inferior vendrá determinado por la mínima cantidad de ketoprofeno que resulte práctica para preparar dicha solución acuosa de ketoprofeno dado el pretendido uso de la misma. El límite superior vendrá determinado, entre otras cosas, por la concentración de ketoprofeno en la solución acuosa, a un pH determinado, en la que éste comienza a precipitar. A modo ilustrativo, la concentración de ketoprofeno en la solución acuosa puede estar comprendida entre 1% y 15% (p/v), normalmente entre 1% y 5% (p/v). En una realización particular, la concentración de ketoprofeno en la solución acuosa es del 3% (p/v).

El ketoprofeno es un producto prácticamente insoluble en agua por lo que para la preparación de la solución acuosa se pueden seguir varias estrategias. Una de ellas comprende el empleo de un co-solvente, por ejemplo, polietilenglicol 400, 1-metil-2-pirrolidona, etc., mientras que otra estrategia implica aumentar la solubilidad del ketoprofeno mediante la formación de sales *in situ* con un aminoácido básico, por ejemplo, lisina, arginina, etc.

En una realización particular, el co-solvente utilizado en la elaboración de la solución acuosa de ketoprofeno es 1-metil-2-pirrolidona.

En otra realización particular, la solución acuosa de ketoprofeno incluye L-arginina con el fin de aumentar la solubilidad del ketoprofeno en agua formando *in situ*

la sal correspondiente con L-arginina. La concentración de L-arginina se establece ajustando la cantidad equimolecular necesaria de la misma para la solubilización del ketoprofeno, además de una cantidad adicional con objeto de favorecer las pautas de uso de la solución acuosa de ketoprofeno frente a distintas calidades de agua de bebida o de leche artificial. La concentración de L-arginina en la solución acuosa puede variar dentro de un amplio intervalo dependiendo de la concentración del ketoprofeno. A modo ilustrativo, la concentración de L-arginina en la solución acuosa puede estar comprendida entre 2% y 30% (p/v), normalmente entre 2% y 8% (p/v). En una realización particular, la concentración de L-arginina en la solución acuosa es del 5,5% (p/v).

La solución acuosa de ketoprofeno también puede contener uno o más aditivos, aceptables desde un punto de vista veterinario, tales como agentes humectantes, agentes de ajuste de pH, agentes conservadores, etc.

Como agente humectante puede utilizarse cualquier compuesto que favorece la disolución del ketoprofeno en la solución acuosa, por ejemplo, polisorbatos, poloxámeros, tal como poloxámero 407, etc.

Como es conocido (Index Merck, Analytical Profiles of Drug Substances), el pK<sub>a</sub> del ketoprofeno en acetonitrilo/agua (3/1) es de 5,02 y de 5,94 en metanol/agua (3/1) siendo el punto medio de ambos de alrededor de 5,5, mientras que para la L-arginina el pK<sub>1</sub> es de 2,18 (carboxílico) y el pK<sub>2</sub> es de 9,09 (amino), siendo el punto medio de ambos de alrededor de 5,6, por lo que a partir de un pH igual o superior a 5,5, ambas sustancias están lo suficientemente ionizadas (disociadas) como para interaccionar y mantener el ketoprofeno en disolución. Con este fin, durante la elaboración de la solución acuosa, se ajusta el pH entre 5,5 y 7,0, mediante la adición de un agente de ajuste de pH. Ensayos realizados pusieron de manifiesto que a pH inferior a 5,5 se produce precipitación del ketoprofeno.

Por tanto, el agente de ajuste de pH es un compuesto, ácido o base, que proporciona un pH a la solución acuosa de ketoprofeno tal que éste permanece en forma ionizada, por ejemplo, comprendido entre 5,5 y 7,0, preferentemente, 6,5. En una realización particular, cuando la solución acuosa de ketoprofeno contiene 1-metil-2-pirrolidona como co-solvente, el agente de ajuste de pH es una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido sódico, en cantidad suficiente para (csp) proporcionar un pH de 6,5

a la solución acuosa. En otra realización particular, cuando la solución acuosa de ketoprofeno contiene un aminoácido básico, por ejemplo, L-arginina, el agente de ajuste de pH es un ácido, tal como ácido cítrico, ácido maleico, ácido clorhídrico, etc., en cantidad suficiente para (csp) proporcionar un pH comprendido entre 5,5 y 7,0 a la solución acuosa de ketoprofeno.

Los resultados encontrados en los estudios de estabilidad de la solución acuosa de ketoprofeno en relación con el aspecto de la solución, como consecuencia de la escasa variación en el valor del pH (factor clave para dicha finalidad), ponen de manifiesto que el objetivo de mantener el ketoprofeno en solución se consigue perfectamente. El resto de los resultados confirma la bondad de la formulación.

Tras la dilución de la solución acuosa de ketoprofeno con agua de bebida para animales o con leche artificial para lactantes, con el fin de obtener la preparación bebible de la invención, la solubilización del ketoprofeno se ve reforzada por la dilución del producto. Así, incluso en aguas relativamente ácidas (alrededor de pH 5), se ha observado que la preparación bebible de la invención se mantiene estable y no se observa la formación de ningún precipitado incluso después de 48 horas en nevera. También se ha comprobado que no se modifica el pH al añadir la solución acuosa de ketoprofeno al agua de bebida según el uso propuesto y que los datos químicos se mantienen inalterados después de 72 horas, utilizando la muestra directamente sin ningún tratamiento adicional, como lo ponen de manifiesto los resultados de estabilidad obtenidos.

Ventajosamente, la solución acuosa de ketoprofeno incluye un agente conservador con el fin de asegurar su conservación durante el uso previsto. Como agente conservador puede utilizarse cualquier compuesto que asegure la conservación de la solución acuosa de ketoprofeno, o de la preparación bebible de la invención, por ejemplo, alcohol bencílico, parabenos, etc. En una realización particular, se utiliza alcohol bencílico, un agente conservador antimicrobiano usado en cosmética, alimentación y en un amplio rango de formas farmacéuticas incluyendo preparados orales y parenterales, en una concentración comprendida entre 0,5% y 3%, por ejemplo, entre 0,5% y 2,5%. El alcohol bencílico es un producto que está incluido en la Guía de Ingredientes Inactivos de la FDA (inyectables, cápsulas, soluciones y comprimidos orales, así como preparados tópicos y vaginales), y también está



presente en especialidades parenterales y no parenterales, comercializadas en Gran Bretaña (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª edición , pág. 42).

La solución acuosa de ketoprofeno puede obtenerse mezclando los componentes de la misma en las cantidades apropiadas. En una realización particular, dicha solución acuosa de ketoprofeno presenta la siguiente composición:

5

Componente

Ketoprofeno	1-15% (p/v)
L-Arginina	2-30% (p/v)
Alcohol bencílico	0,5-3%
Acido cítrico anhidro csp	pH entre 5,5 y 7,0
Agua purificada csp	100%

10

En otra realización particular, dicha solución acuosa de ketoprofeno presenta la siguiente composición:

15

Componente

Ketoprofeno	1-5% (p/v)
L-Arginina	2-8% (p/v)
Alcohol bencílico	0,5-2,5%
Acido cítrico anhidro csp	pH entre 6,0 y 7,0
Agua purificada csp	100%

20

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados limitativos del alcance de la misma.

25

**EJEMPLO 1**

**Preparación de una solución acuosa de ketoprofeno**

Debido a que el ketoprofeno es un compuesto prácticamente insoluble en agua, se realizó un conjunto de ensayos con el fin de resolver esta cuestión.

30

Para ello, en primer lugar, se realizaron unos ensayos preliminares para

determinar la proporción de co-solvente o de aminoácido básico necesaria para solubilizar 1 g de ketoprofeno en medio acuoso y posterior ubicación de las muestras en condiciones forzadas (5°C y -20°C). Como co-solvente se ensayaron polietilenglicol 400 y 1-metil-2-pirrolidona, y como aminoácido básico se ensayaron L-arginina y L-lisina. De estos ensayos preliminares se seleccionó 1-metil-2-pirrolidona como co-solvente ya que el ketoprofeno se solubiliza en mayor proporción en dicho co-solvente que con polietilenglicol 400, y L-arginina como aminoácido.

A continuación, se realizaron nuevos ensayos utilizando el co-solvente y el aminoácido básico elegidos y se consideró la posibilidad de añadir un agente humectante (poloxámero 407) para favorecer la disolución del ketoprofeno. Por tanto, se inició la etapa de preformulación preparando las composiciones centesimales que se recogen en la Tabla 1.

**Tabla 1**  
**Composiciones ensayadas**

5	<b>Compuesto</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
	Ketoprofeno	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000
10	1-metil-2-pirrolidona	60,000	60,000	-	-	30,000	30,000
	NaOH csp	pH 6,5	-	-	-	pH 6,5	-
	Fosfato monopotásico	-	0,668	-	-	-	0,668
15	Fosfato disódico	-	0,313	-	-	-	0,313
	L-Arg	-	-	7,000	7,000	-	-
20	Acido cítrico csp	-	-	PH 6,5	pH 6,5	-	-
	Poloxámero 407	-	-	-	1,000	2,000	2,000
25	Agua purificada csp	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml

Se ajustó el pH a 6,5 y se comprobó que las composiciones basadas en la formación de sales *in situ*, son pH dependientes y a partir de un valor de pH inferior a 5,5, obtenido mediante adición de ácido clorhídrico diluido, se produce precipitación del ketoprofeno.

De las composiciones ensayadas, la identificada como composición nº 2 no

presentaba una buena solubilidad, y las que contenían poloxámero 407 (composiciones nº 4, 5 y 6) tenían tendencia a la formación de espuma debido a que dicho compuesto es un tensioactivo no iónico. Debido al elevado contenido (60%) en co-solvente de la composición nº 1, se seleccionó la composición nº 3 para ensayos posteriores.

En otro grupo de ensayos, se decidió, por un lado, ajustar la cantidad necesaria de L-arginina para solubilizar el ketoprofeno, por otro, ensayar diversos agentes conservadores, y, por último, realizar las modificaciones oportunas mediante adición de L-arginina, de forma que la solución presentara una buena compatibilidad frente a las diferentes calidades de agua a tratar. El agente conservador seleccionado fue el alcohol bencílico. En base a estas consideraciones se llegó a la composición que se describe a continuación, denominada en adelante "**solución EV**", que se utilizó en la realización de los ensayos descritos en los Ejemplos 2, 3 y 4.

**Composición de una solución acuosa de ketoprofeno al 3%  
(Solución EV)**

<u>Componente</u>	
Ketoprofeno	3,000 g
L-Arginina	5,500 g
Alcohol bencílico	2,000 g
Acido cítrico anhidro csp	pH 6,5
Agua purificada csp	100 ml

Posteriormente, se procedió a elaborar un lote piloto con la composición de la solución EV, y, a partir del mismo, se verificó su estabilidad al 0,1% (v/v) en agua de bebida (agua de red y agua purificada) para animales y en leche artificial para lactantes, con el fin de poder recomendar un plazo máximo de utilización. Los resultados obtenidos permiten establecer un plazo de 72 horas de caducidad para el agua de bebida medicada al 0,1% con la solución acuosa de ketoprofeno y de 24 horas de caducidad para la leche artificial para lactantes medicada al 0,1% con dicha solución acuosa de ketoprofeno.

## EJEMPLO 2

ESTUDIO DE LA EFICACIA CLÍNICA DE UNA SOLUCIÓN ACUOSA DE  
KETOPROFENO, ADMINISTRADA POR VÍA ORAL A TRAVÉS DEL AGUA DE  
BEBIDA, COMO COMPLEMENTO DEL TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO DEL  
SÍNDROME RESPIRATORIO BOVINO EN TERNEROS

Como es conocido, la mayor parte de los procesos infecciosos suelen conllevar una importante inflamación de tejidos blandos, acompañada muy frecuentemente por dolor. Además suelen estar asociados a una liberación de endotoxinas que origina, entre otros fenómenos, la aparición de fiebre. En su conjunto, estos fenómenos contribuyen al empeoramiento del estado clínico del animal y alargan el curso de la enfermedad [Laval, A. (1992). Utilisation des anti-inflammatoires chez le porc. Rec. Méd. Vét. 168(8/9):733-744]. Debido a ello, la eliminación de estos síntomas mediante la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como complemento a la terapia antibacteriana se ha descrito como una práctica terapéutica muy beneficiosa en medicina veterinaria [Kopcha, M. et al. (1989). Experimental uses of flunixin meglumine and phenylbutazone in food-producing animals. JAVMA 194(1):45-49].

Una de las aplicaciones de este abordaje terapéutico es el tratamiento del Síndrome Respiratorio Bovino (SRB), un complejo patológico en cuya etiopatogenia se ven implicados distintos agentes etiológicos, entre los que destacan *Pasteurella multocida* y *Mycoplasma spp.* [Merck Veterinary Manual (1998), 8<sup>th</sup> ed. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, p. 2188]. Concretamente se ha demostrado que el empleo de determinados AINE, entre ellos el ketoprofeno, como complemento al tratamiento antibacteriano de esta enfermedad, aumenta la velocidad de recuperación de los animales así como los porcentajes de mejoría clínica al final del tratamiento [Deleforge, J. et al. (1994). A field evaluation of the efficacy of tolfenamic acid and oxytetracycline in the treatment of bovine respiratory disease. J. Vet. Pharmacol. Therap. 17:43-47; Balmer, T.V. et al., (1997). Comparison of Carprofen and Flunixin Meglumine as adjunctive therapy in Bovine Respiratory Disease. The Veterinary Journal 154:233-241; Lockwood, P. et al. (1998). Eficacia clínica comparada de tres antiinflamatorios no esteroideos (AINE), flunixin meglumine, carprofeno y ketoprofeno

como complemento del tratamiento antibacteriano de la enfermedad respiratoria bovina. Albeitar 16:15]. Sin embargo, en la mayoría de estudios publicados en los que se describe dicha práctica terapéutica, la administración de los AINE se ha llevado a cabo por vía parenteral (intramuscular o intravenosa), siendo pocos los estudios en los que se ha empleado la vía oral para tal fin.

Con el objetivo de valorar la eficacia clínica de la solución EV, una solución acuosa de ketoprofeno al 3% (Ejemplo 1), tras su administración por vía oral a través del agua de bebida, como tratamiento coadyuvante al tratamiento antibacteriano del Síndrome Respiratorio Bovino (SRB) en colectividades de terneros, se llevó a cabo un estudio clínico bajo cumplimiento de los principios de las Buenas Prácticas Clínicas.

Para ello, dicho estudio clínico se diseñó y llevó a cabo de acuerdo con el esquema propio de un ensayo clínico multicéntrico, controlado [los animales incluidos en el estudio fueron distribuidos en dos grupos, uno de ellos recibió un tratamiento a base de Antibiótico + la solución EV mientras que el otro recibió un tratamiento a base de Antibiótico + Placebo (excipiente de la solución EV) actuando, por tanto, como control negativo], aleatorizado y ciego.

## 1. MATERIALES Y MÉTODOS

### 1.1 ANIMALES

De acuerdo con el tamaño de muestra necesario, se incluyeron un total de 350 terneros pasteros en fase de engorde (175 en cada grupo de tratamiento). En el momento de su inclusión todos los terneros presentaban un cuadro clínico compatible con SRB en un grado moderado o alto. Durante el transcurso del estudio los animales se ubicaron en una nave cubierta, repartidos en dos corrales (uno por grupo de tratamiento). Todos los animales recibieron pienso estándar comercial sin aditivos medicamentosos y agua de bebida *ad libitum* mediante bebederos automáticos.

### 1.2 DISEÑO EXPERIMENTAL

El período experimental tuvo una duración total de 10 días. La selección de los animales se realizó el primer día del período experimental (día D1). Tras detectar un brote de SRB en una granja de engorde de terneros se procedió a seleccionar aquellos animales que cumplieran los siguientes Criterios de Selección:

1º. Presentaban una sintomatología clínica compatible con SRB, en un grado superior a 1,1 (>1,1: grado de enfermedad moderado o alto) en la escala de puntuación clínica creada *ad hoc* para el estudio; y

2º. No habían recibido fármacos antibacterianos o antiinflamatorios en el transcurso de los siete días previos a la selección.

Una vez seleccionado un lote, los animales eran distribuidos en dos grupos homogéneos de igual tamaño. A continuación, cada uno de los grupos era ubicado en un corral distinto y mediante una técnica de azar simple se procedía a asignar el tratamiento A (Antibiótico + solución EV) a un grupo y el tratamiento B (Antibiótico + Placebo) al otro.

El período de tratamiento tuvo una duración de 3 días para todos los animales (días D1 a D3) y consistió en la administración de dos productos en cada grupo; un Antibiótico, que era el mismo para ambos grupos, los días D1 y D3, y la solución EV (Grupo A) o su excipiente (Grupo B), los días D1, D2 y D3 (véase la Figura 1).

La Figura 1 muestra un esquema del diseño experimental del estudio de la eficacia clínica de una solución acuosa de ketoprofeno al 3% como complemento del tratamiento antibacteriano del SRB en terneros.

Desde el primer día del tratamiento (día D1) hasta un día después de la finalización del mismo (día D4) se llevó a cabo un seguimiento del estado clínico de los animales (Figura 1). Durante este período se llevaron a cabo las siguientes operaciones:

- Medición del Índice Clínico o grado de enfermedad: días D1 a D4
- Medición de la Temperatura corporal: días D1 a D4
- Medición del Peso corporal: días D1, D4 y D10
- Seguimiento de la aparición de recidivas: días D4-D10

#### ***Medición del Índice Clínico o grado de enfermedad***

Dicho índice se calculó individualmente para cada animal, una vez al día entre los días D1 a D4, mediante una escala de puntuación creada a partir de la empleada previamente por otros autores [Raynaud, J.P., et al. (1986). Examen clinique standardisé dans les broncho-pneumonies infectieuses enzootiques des bovins et essais de médicaments-methodologie et interprétation statistique. Proceedings of

XIVth World Congress on Cattle Diseases. Dublin 26-29 August pp 435-439; Deleforge (1992) citado *supra*].

De acuerdo con los sistemas de puntuación descritos por los autores antes citados, un Índice Clínico (IC) superior a 1,1 equivale a un grado de enfermedad moderado o alto. Por otro lado, un IC igual o inferior a 1,1 equivale a un grado de enfermedad ausente o inapreciable:

	$IC \leq 1,1$	} Enfermedad ausente o inapreciable
	$1,1 < IC < 2$	} Grado de enfermedad moderado
10	$IC \geq 2$	} Grado de enfermedad alto

Este parámetro fue el utilizado para la valoración de la variable principal del estudio, "EFICACIA CLÍNICA" al final del tratamiento (día D4), en una escala dicotómica con las categorías:

VALORACIÓN POSITIVA = Éxito del tratamiento ( $IC \leq 1,1$ ), y  
VALORACIÓN NEGATIVA = Fracaso del tratamiento ( $IC > 1,1$ ).

#### ***Medición de la Temperatura corporal***

La medición de este parámetro se realizó a diario entre los días D1 y D4, durante el transcurso de la mañana y para cada uno de los animales. Este parámetro constituyó una de las variables secundarias del estudio.

#### ***Medición del Peso de los animales***

El peso de cada uno de los animales se registró los días D1 (peso basal), D4 y D10, utilizando para ello una báscula especial para pesaje de grandes animales (EziWeight-1 / TRU-TEST®).

#### ***Seguimiento de la aparición de recidivas***

Finalmente, durante el transcurso de los 7 días posteriores a la finalización del período de tratamiento (días D4 a D10), se controló la posible aparición de recidivas (Figura 1).



### 1.3 TRATAMIENTOS

#### 1.3.1 Características de los productos

##### 1.3.1.1 Antibiótico

5	<b>NUFLOR®</b>	Forma farmacéutica: Solución inyectable
		Composición 100 ml: Florfenicol 30 g
		Excipiente c.s.
		Procedencia: Schering-Plough, S.A.

##### 1.3.1.2 Productos ensayados

10	<b>Solución EV</b>	Forma farmacéutica: Solución oral
		Composición 100 ml: Ketoprofeno 3 g (Ejemplo 1)
		Excipiente c.s.p
		Procedencia: Laboratorios Dr. Esteve, S.A.
15	<b>PLACEBO</b>	Forma farmacéutica: Solución oral
		Composición 100 ml: Excipiente c.s.p (Ejemplo 1)
		Procedencia: Laboratorios Dr. Esteve, S.A.

#### 20 1.3.2 Dosis, pauta y vía de administración

##### 1.3.2.1 Antibiótico

25 La especialidad antibiótica se administró en ambos grupos (A y B) según la dosis recomendada por el fabricante por vía intramuscular en la musculatura del cuello. El tratamiento consistió en 2 dosis administradas con un intervalo de 48 horas (días D1 y D3).

##### 1.3.2.2 Productos ensayados

30 Los animales del Grupo A recibieron una dosis media de 1 ml de solución EV / 10 kg de peso vivo (equivalente a 3 mg de ketoprofeno / kg / día). Los animales del Grupo B recibieron una dosis media de 1 ml de Placebo / 10 kg / día. Ambos productos se administraron por vía oral a través del agua de bebida, a diario durante tres días

consecutivos (días D1, D2 y D3).

#### 1.4 PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS

5 Los valores medios y evolución del índice clínico, temperatura y peso en ambos grupos se compararon mediante el test estadístico de la T de Student aplicando en su lugar el Test de Mann-Whitney cuando la distribución de los datos no cumplía el criterio de normalidad.

10 La variable principal del estudio: "Eficacia del tratamiento", se analizó mediante la comparación de los porcentajes de tratamientos que habían sido evaluados positivamente (éxitos) y los que habían sido evaluados negativamente (fracasos) en cada uno de los dos grupos de tratamiento, utilizando para ello el test estadístico chi-cuadrado de Pearson .

#### 2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

15 A pesar de que el valor basal medio del índice clínico era muy similar en ambos grupos, durante el control llevado a cabo el segundo día de tratamiento (D2) dicho valor fue significativamente inferior en el grupo A (tratado con la solución EV) que en el grupo B (tratado con Placebo), permaneciendo así hasta el final del tratamiento (Tabla 2). Por otro lado, mientras que en el grupo A el segundo día de tratamiento (día D2) se alcanzó un índice clínico medio inferior o igual a 1,1 (equivalente a un grado de enfermedad bajo o inapreciable), en el grupo B dicho índice permaneció por encima de este valor hasta el día D3 (Tabla 2, Figura 2).

Tabla 2

25 **Valores medios  $\pm$  Desviación estándar del índice clínico de cada grupo, durante el transcurso del tratamiento**

30

5

10

	<b>GRUPO A (Solución EV)</b>	<b>GRUPO B (Placebo)</b>	<b>Comparación estadística</b>
<b>D1</b>	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,3	NS (p>0,05)
<b>D2</b>	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2	p<0,001
<b>D3</b>	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,2	p<0,05
<b>D4</b>	1,0 ± 0,0	1,1 ± 0,2	p<0,05

NS = Ausencia de significación estadística entre los dos grupos (p>0,05).

15

Estos resultados indican que los síntomas de enfermedad desaparecieron antes en los animales del grupo A que en los del grupo B, en el cual, de acuerdo con el valor medio del índice clínico el día D4, no se llegó a producir una curación completa de los animales (Figura 2).

20

De acuerdo con lo indicado en el protocolo, a partir del índice clínico que presentaba cada animal en el control llevado a cabo el día D4, el investigador clínico evaluó la eficacia de cada tratamiento (variable principal) considerando como exitosos únicamente aquellos tratamientos que habían ocasionado la disminución del índice clínico hasta un valor inferior o igual a 1,1 (grado de enfermedad bajo o inapreciable). Los resultados de dicha evaluación se detallan en la Tabla 3.

25

**Tabla 3**

**Porcentaje de animales en los que el tratamiento se valoró como éxito o como fracaso en cada uno de los dos grupos**

30

5

10

	GRUPO A (Solución EV)	GRUPO B (Placebo)	Comparación estadística
<b>ÉXITO</b> índice clínico $\leq 1,1$	172 (98%)	151 (86%)	$p < 0,001^*$
<b>FRACASO</b> índice clínico $> 1,1$	3 (2%)	24 (14%)	

\*Test Chi-cuadrado = 17,699 con 1 grado de libertad. Poder estadístico=99,4%

15

Tal y como se indica en la Tabla 3, el porcentaje de animales en los que el tratamiento resultó exitoso fue significativamente superior en el grupo tratado con la solución EV que en el grupo tratado con Placebo. La diferencia entre dichos porcentajes fue del 12%, dato de gran relevancia clínica si tenemos en cuenta que el porcentaje de éxito previsto para el grupo Placebo era de en torno al 85%, tal y como así fue en la realidad.

20

De acuerdo con estos resultados, la administración de la solución EV a través del agua de bebida como tratamiento coadyuvante de la terapia antibacteriana del SRB, presenta un efecto terapéutico ventajoso respecto al tratamiento de dicha enfermedad únicamente con antibióticos.

25

Tal y como puede observarse en la Tabla 4 y en la Figura 3, a pesar de que el valor basal medio de la temperatura en ambos grupos era muy similar, el segundo día de tratamiento dicho valor fue significativamente inferior en el grupo A que en el grupo B, permaneciendo así hasta el final del tratamiento.

30

**Tabla 4**

**Valores medios  $\pm$  Desviación estándar de la temperatura rectal de cada grupo, durante el transcurso del tratamiento**

5

10

	GRUPO A (Solución EV)	GRUPO B (Placebo)	Comparación estadística
D1	39,4 ± 0,5 °C	39,5 ± 0,5 °C	NS
D2	38,9 ± 0,3 °C	39,2 ± 0,4 °C	p<0,001
D3	38,9 ± 0,3 °C	39,0 ± 0,3 °C	p<0,05
D4	38,9 ± 0,3 °C	39,0 ± 0,4 °C	p<0,001

NS = Ausencia de significación estadística entre los dos grupos ( $p>0,05$ ).

15

Como puede apreciarse en la Figura 3, la disminución de la temperatura en el grupo A se produjo de forma marcada y principalmente durante el primer día de tratamiento. Por el contrario, en el grupo B dicha disminución, además de no ser tan marcada como la del grupo A, se produjo de forma gradual a lo largo de los tres días de tratamiento.

20

La disminución progresiva de la temperatura en el grupo B, a pesar de haber recibido un Placebo puede explicarse a partir del efecto terapéutico del agente antibacteriano que, al reducir la carga bacteriana, reduce también la reacción de pirexis desencadenada como respuesta a la infección en el organismo.

25

En el transcurso de los 10 días siguientes a la finalización del tratamiento, no se observó la reaparición de síntomas clínicos de SRB en ninguno de los animales de ambos grupos cuyo tratamiento había sido considerado como exitoso por parte del investigador.

### 3. CONCLUSIONES

30

A partir de los resultados obtenidos en el presente estudio se puede concluir que la administración de la solución EV por vía oral en el agua de bebida, bajo una dosis de 1 ml / 10 kg de peso vivo (equivalente a 3 mg/ kg de su principio activo,

ketoprofeno) durante tres días consecutivos, de forma complementaria al tratamiento antibacteriano del Síndrome Respiratorio Bovino (SRB), conlleva una disminución más rápida de los síntomas clínicos así como un porcentaje de curaciones al final del tratamiento significativamente superior al obtenido si se administra únicamente el agente antibacteriano.

### **EJEMPLO 3**

#### **ESTUDIO DE LA EFICACIA CLÍNICA DE UNA SOLUCIÓN ACUOSA DE KETOPROFENO, ADMINISTRADA POR VÍA ORAL A TRAVÉS DE LECHE ARTIFICIAL PARA LACTANTES, COMO COMPLEMENTO DEL TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO DEL SÍNDROME RESPIRATORIO BOVINO EN TERNEROS LACTANTES**

Se realizó este estudio clínico con el objetivo de valorar la eficacia clínica de la solución EV, una solución acuosa de ketoprofeno al 3% (Ejemplo 1), tras su administración por vía oral a través de leche artificial para lactantes (lactoreemplazante), como tratamiento coadyuvante al tratamiento antibacteriano del Síndrome Respiratorio Bovino (SRB) en colectividades de terneros lactantes.

Para ello, dicho estudio clínico se diseñó y llevó a cabo de acuerdo con el esquema propio de un ensayo clínico multicéntrico, controlado [los animales incluidos en el estudio fueron distribuidos en dos grupos, uno de ellos recibió un tratamiento a base de Antibiótico + la solución EV mientras que el otro recibió un tratamiento a base de Antibiótico + Placebo (excipiente de la solución EV) actuando, por tanto, como control negativo], aleatorizado y ciego, bajo cumplimiento de los principios de las Buenas Prácticas Clínicas.

### **1. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **1.1 ANIMALES**

Se incluyeron un total de 188 terneros lactantes de distinta raza y sexo. Acorde con los criterios de selección, en el momento de su inclusión todos los terneros presentaban un cuadro clínico compatible con SRB en un grado moderado o alto.

## 1.2 DISEÑO EXPERIMENTAL

El diseño experimental de este ensayo fue el mismo que el descrito en el Ejemplo 2, apartado 1.2.

5

## 1.3 TRATAMIENTOS

### 1.3.1 Características de los productos

10

Tanto el antibiótico, NUFLOR® (Florfenicol) como los productos ensayados (Solución EV y Placebo) fueron los mismos que utilizados en la realización del Ejemplo 2, cuyas características se describen en el apartado 1.3.1 del Ejemplo 2. La solución EV y el Placebo se se prepararon con un aspecto idéntico para garantizar el carácter ciego del estudio.

15

### 1.3.2 Dosis, pauta y vía de administración

#### 1.3.2.1 Antibiótico

20

De acuerdo con lo establecido en el protocolo, la especialidad antibiótica se administró a todos los animales (grupos A y B) según la dosis recomendada por el fabricante por vía intramuscular en la musculatura del cuello. El tratamiento consistió en 2 dosis administradas con un intervalo de 48 h (días D1 y D3).

#### 1.3.2.2 Productos ensayados

25

De forma adicional al antibiótico, los animales del Grupo A recibieron una dosis media de 1 ml de solución EV / 10 kg de peso vivo (equivalente a 3 mg de ketoprofeno / kg / día) y los animales del Grupo B una dosis media de 1 ml de Placebo / 10 kg / día. Ambos productos se administraron por vía oral mezclados en el lactoreemplazante, a diario durante tres días consecutivos (días D1, D2 y D3).

30

## 1.4 PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS

Se siguieron los mismos procedimientos estadísticos que los descritos en el Ejemplo 2, descritos en el apartado 1.4.

## 2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A pesar de que el valor basal medio del índice clínico calculado a partir de los parámetros antes descritos fue prácticamente idéntico en ambos grupos, durante el control llevado a cabo el segundo día de tratamiento dicho valor fue significativamente inferior en el grupo A (tratado con la solución EV) que en el grupo B (tratado con Placebo), permaneciendo así hasta el final del tratamiento (Tabla 5).

**Tabla 5**

**Valores medios  $\pm$  Desviación estándar del índice clínico de cada grupo, durante el transcurso del tratamiento**

	GRUPO A (Solución EV)	GRUPO B (Placebo)	Comparación estadística
D1	1,77 $\pm$ 0,27	1,78 $\pm$ 0,31	NS
D2	1,47 $\pm$ 0,20	1,60 $\pm$ 0,22	p<0,001
D3	1,07 $\pm$ 0,10	1,13 $\pm$ 0,15	p<0,001
D4	1,01 $\pm$ 0,03	1,03 $\pm$ 0,04	p<0,05

NS = Ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (p>0,05)

Por otro lado, mientras que en el grupo A el tercer día de tratamiento (día D3) se alcanzó un índice clínico medio inferior a 1,1 (equivalente a un grado de enfermedad bajo o inapreciable), en el grupo B dicho índice permaneció por encima de este valor hasta el día D4 (Tabla 5, Figura 4).

Estos resultados indican que los síntomas de enfermedad desaparecieron antes en los animales del grupo A que en los del grupo B. No obstante, una vez



finalizado el tratamiento (día D4) en ambos grupos se había producido la curación de la práctica totalidad de los animales (Figura 4).

Tal y como puede observarse en la Tabla 6 y en la Figura 5, a pesar de que el valor basal medio de la temperatura en ambos grupos era muy similar, el segundo día de tratamiento dicho valor fue significativamente inferior en el grupo A que en el grupo B, permaneciendo así hasta el final del tratamiento.

**Tabla 6**

**Valores medios  $\pm$  Desviación estándar de la temperatura rectal de cada grupo, durante el transcurso del tratamiento**

	<b>GRUPO A (Solución EV)</b>	<b>GRUPO B (Placebo)</b>	<b>Comparación estadística</b>
<b>D1-mañana</b>	39,64 $\pm$ 0,83 °C	39,60 $\pm$ 0,81 °C	NS
<b>D1-tarde</b>	39,01 $\pm$ 0,55 °C	39,550 $\pm$ 0,61 °C	P<0,001
<b>D1-noche</b>	38,81 $\pm$ 0,47 °C	39,08 $\pm$ 0,54 °C	P<0,001
<b>D2-mañana</b>	38,61 $\pm$ 0,45 °C	38,91 $\pm$ 0,59 °C	P<0,001
<b>D2-tarde</b>	38,79 $\pm$ 0,42 °C	39,15 $\pm$ 0,56 °C	P<0,001
<b>D3 –mañana</b>	38,45 $\pm$ 0,50 °C	38,70 $\pm$ 0,64 °C	P<0,001
<b>D4 –mañana</b>	38,38 $\pm$ 0,47 °C	38,75 $\pm$ 0,52 °C	P<0,001

NS = Ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (p>0,05)

Tal y como puede apreciarse en la Figura 5, la disminución de la temperatura en el grupo A se produjo de forma marcada y principalmente durante el primer día de tratamiento.

La disminución progresiva de la temperatura en el grupo B a pesar de haber recibido un Placebo puede explicarse a partir del efecto terapéutico del agente antibacteriano que, al reducir la carga bacteriana, reduce también la reacción de piroxis desencadenada como respuesta a la infección en el organismo.

Tal y como se observa en la Tabla 7, no se observaron diferencias significativas entre el peso medio que presentaban los animales de ambos grupos el día D4. Sin embargo, el día D10 los animales del grupo A presentaban un peso medio significativamente superior al de los animales del grupo B, siendo este hecho indicativo de una mayor mejora del estado clínico de los animales tratados con la solución EV. Por otro lado, el valor medio del incremento de peso (calculado a partir de la diferencia de peso entre el Día 10 y el Día 1) en el grupo A ( $8,55 \pm 1,18$  kg), también fue significativamente superior ( $p < 0,001$ ) al del grupo B ( $7,50 \pm 1,40$  kg).

**Tabla 7**

**Valores medios  $\pm$  Desviación estándar del peso de los animales los días D1, D4 y D10**

	<b>GRUPO A (Solución EV)</b>	<b>GRUPO B (Placebo)</b>	<b>Comparación estadística</b>
<b>D1</b>	77,95 $\pm$ 15,91 kg	76,00 $\pm$ 18,32 kg	NS
<b>D4</b>	80,62 $\pm$ 15,94 kg	78,52 $\pm$ 18,42 kg	NS
<b>D10</b>	86,50 $\pm$ 15,90 kg	83,50 $\pm$ 18,6 kg	$p < 0,05$

NS = Ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p > 0,05$ )

En el transcurso de los 10 días siguientes a la finalización del tratamiento, no se observó la reaparición de síntomas clínicos de SRB en ninguno de los animales de ambos grupos cuyo tratamiento había sido considerado como exitoso por parte del investigador.

5

### 3. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este ensayo demuestran que la administración de la solución EV por vía oral mezclada en el lactoreemplazante, bajo una dosis de 1 ml / 10 kg de peso vivo (equivalente a 3 mg/ kg de su principio activo, ketoprofeno) durante tres días consecutivos, de forma complementaria al tratamiento antibacteriano del SRB en terneros lactantes, contribuye de forma significativa a la disminución de los síntomas clínicos, acelerando la curación del animal.

10

Por consiguiente, puede concluirse que la solución EV presenta muy buena eficacia clínica como tratamiento coadyuvante de la terapia antibacteriana del Síndrome Respiratorio Bovino en terneros lactantes.

15

#### EJEMPLO 4

#### ESTUDIO DE LA EFICACIA CLÍNICA DE UNA SOLUCIÓN ACUOSA DE KETOPROFENO, ADMINISTRADA POR VÍA ORAL A TRAVÉS DEL AGUA DE BEBIDA, COMO COMPLEMENTO DEL TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO DEL COMPLEJO RESPIRATORIO PORCINO

20

Se realizó este estudio clínico con el objetivo de valorar la eficacia clínica de la solución EV, una solución acuosa de ketoprofeno al 3% (Ejemplo 1), tras su administración por vía oral a través del agua de bebida, como tratamiento coadyuvante al tratamiento antibacteriano del Complejo Respiratorio Porcino (CRP) en colectividades de cerdos en período de engorde.

25

### 1. MATERIAL Y MÉTODOS

30

#### 1.1 ANIMALES

Con carácter previo a la inclusión de una nave en el estudio se confirmó la existencia de un brote de CRP en la misma. Para confirmar dicho diagnóstico se realizó la necropsia de aquellos animales que se encontraban muertos en la nave, tomando muestras de pulmón, ganglio linfático y timo. Cuando no existían bajas antes del inicio del estudio en una nave, se sacrificaron los animales en estado más crítico. Una vez seleccionada una nave se procedió a seleccionar aquellos animales que satisficieran las condiciones que cumplieran los siguientes criterios:

- cerdos en fase de engorde ubicados en una nave en la que se hubiera diagnosticado un brote de CRP y que presentasen una temperatura rectal superior a los 39,5°C; y
- animales que no habían recibido fármacos antibacterianos o antiinflamatorios en el transcurso de los siete días previos a la selección.

Al inicio del estudio los corrales con los animales marcados se distribuyeron en dos grupos de tratamiento: Grupo A y Grupo B. La distribución se llevó a cabo de forma que el número de animales marcados fuese similar en ambos grupos de tratamiento.

Durante el transcurso del estudio todos los animales recibieron un pienso estándar para cerdos en fase de engorde y agua de bebida mediante bebederos automáticos conectados mediante un dosificador a tanques de agua especiales para medicación.

## 1.2 TRATAMIENTOS

### 1.2.1 Características de los productos

#### 1.2.1.1 Antibiótico

##### ALSIR® 5%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Composición por ml: Enrofloxacin 50 mg

Excipiente c.s.p

Procedencia: ESTEVE VETERINARIA, Lab. Dr ESTEVE, S.A.

**1.2.1.2 Productos a ensayar (A y B)****Placebo (Producto A)**

5	Forma farmacéutica:	Solución oral
	Composición 100 ml:	Excipiente c.s.p (Ejemplo 1)
	Procedencia:	Laboratorios Dr. ESTEVE, S.A.

**Solución EV (Producto B)**

10	Forma farmacéutica:	Solución oral
	Composición 100 ml:	Ketoprofeno 3 g (Ejemplo 1)
	Procedencia:	Laboratorios Dr. ESTEVE, S.A.

**1.2.2 Dosis, pauta y vía de administración****1.2.2.1 Antibiótico**

La especialidad antibiótica se administró por vía intramuscular según la dosis y pauta recomendada por el fabricante. La duración del tratamiento fue de 3 días (Días 1, 2 y 3).

**1.2.2.2 Productos a ensayar (A y B)**

Ambos productos se administraron por vía oral, a través del agua de bebida, según la siguiente dosis y pauta de administración: 1 ml de Producto A o B / 10 kg de peso vivo (equivalente a 3 mg de ketoprofeno / kg peso vivo / día en el caso del grupo tratado). La duración del tratamiento fue de 3 días (Días 1, 2 y 3).

**1.3 DISEÑO EXPERIMENTAL**

Una vez seleccionada una nave, todos los animales marcados recibieron un tratamiento antibiótico por vía intramuscular a base de enrofloxacin. Los animales de los corrales asignados a uno de los dos grupos de tratamiento recibieron, además, un tratamiento oral con la solución EV a través del agua de bebida y los asignados al otro grupo, un tratamiento con Placebo (excipiente de la solución) por la misma vía.

El estudio tuvo una duración total de 4 días. Durante los tres primeros días (D1,

D2 y D3) se administraron los tratamientos. El seguimiento clínico de los animales marcados se llevó a cabo desde el inicio del tratamiento (D1) hasta la finalización del mismo (D4). A lo largo del estudio se realizaron cuatro controles clínicos, en el transcurso de la mañana de cada uno de los días indicados:

5                   **Controles D1, D2 y D3:** durante el tratamiento con Antibiótico + Producto A o B (el Control del D1 se realizó antes del inicio del tratamiento por lo que puede considerarse como Control Basal).

**Control Día 4:** una vez finalizado el tratamiento.

10                   En el transcurso de cada control se evaluaron varios parámetros individuales y colectivos.

### 1.3.1 Parámetros individuales

15                   **Índice Clínico:** Este parámetro se midió durante los controles D1, D2, D3 y D4. Este índice se calculaba mediante una escala de puntuación basada en un método previamente descrito [Raynaud (1986), Deleforge (1992), citados *supra*]. Este parámetro fue el utilizado para la medición de la variable principal (apartado 3.3.1).

**Temperatura:** Este parámetro (°C) se midió durante los controles D1, D2, D3 y D4.

20                   **Peso:** Este parámetro (kg) se midió en los controles D1 y D4.

### 1.3.2 Parámetros colectivos

**Estado general del corral:** Este parámetro se midió a diario entre los Controles de los días D1 a D4, en una escala ordinal, de acuerdo con la siguiente puntuación y valorando el grupo de animales en su conjunto.

25                   **Consumo de pienso:** Este parámetro corresponde a la cantidad total de pienso ingerida por los animales ubicados en cada grupo.

**Mortalidad:** Este parámetro corresponde a la cantidad de muertes contabilizadas en cada grupo durante el estudio.

### 1.3.3 Medición de las Variables del estudio

#### 1.3.3.1 Variable principal

5 La variable principal del estudio se definió como la “Disminución del índice clínico” (DIC).

#### 1.3.3.2 Variables secundarias

10 **Temperatura rectal:** Esta variable coincidía con el valor del parámetro Temperatura, medido en cada uno de los controles en los que se había registrado.

**Incremento de peso (IP):** Esta variable se midió a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{IP: Valor medio}_{(\text{anim. marcados})} (\text{Peso D4} - \text{Peso D1})$$

15

### 1.4 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

La variable principal del estudio “Índice clínico” se analizó mediante el test de la T de Student exigiendo un nivel de significación  $\alpha = 0,05$  y una potencia del 80%.

20 Las variables secundarias “Temperatura” y “Peso” se medieron mediante el Test de ANOVA para medidas repetidas exigiendo un nivel de significación  $\alpha = 0,05$  y una potencia del 80%.

Los demás parámetros medidos durante el estudio se analizaron mediante técnicas de estadística descriptiva.

## 25 2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos relativos a la evolución de la temperatura rectal se recogen en la Tabla 8 y en la Figura 6.

**Tabla 8**

30

**Evolución de la temperatura rectal**

Temperatura rectal (°C)		Basal	Día 1	Día 2	Día 3
A: Placebo	Medias	40,3	40,2	39,7	39,7
	S.D.	0,4	0,4	0,3	0,3
B: Solución EV	Medias	40,4	39,8	39,8	39,7
	S.D.	0,5	0,3	0,3	0,3
t-Test		N.S.	P<0,001	N.S.	N.S.

NS = Ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p>0,05$ )

Tal y como puede observarse en la Tabla 8 y en la Figura 6, a pesar de que el valor basal medio de la temperatura en ambos grupos era muy similar, el segundo día de tratamiento dicho valor fue significativamente inferior en el grupo B (solución EV) que en el grupo A (Placebo). Asimismo, como puede apreciarse en la Figura 6, la disminución de la temperatura en el grupo B se produjo de forma marcada y principalmente durante el primer día de tratamiento. Por el contrario, en el grupo A dicha disminución, además de no ser tan marcada como la del grupo B, se produjo de forma gradual a lo largo del tratamiento.

Los resultados obtenidos relativos a la evolución del índice clínico se recogen en la Tabla 9 y en la Figura 7.

**Tabla 9**  
**Evolución del Índice Clínico**



Índice clínico		Basal	Día 1	Día 2	Día 3
A: Placebo	Medias	1,9	1,8	1,5	1,5
	S.D.	0,4	0,4	0,4	0,3
B: Solución EV	Medias	1,8	1,5	1,4	1,4
	S.D.	0,2	0,3	0,3	0,3
t-Test		N.S.	P<0,001	N.S.	P=0,032

NS = Ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (p>0,05)

Tal y como se muestra en la Tabla 9 y en la Figura 7, el porcentaje de animales en los que el tratamiento resultó exitoso fue significativamente superior en el grupo tratado con la solución EV que en el grupo tratado con Placebo.

### 3. CONCLUSIONES

De acuerdo con estos resultados, la administración de la solución EV a través del agua de bebida como tratamiento coadyuvante de la terapia antibacteriana del CRP, presenta un efecto terapéutico ventajoso respecto al tratamiento de dicha enfermedad únicamente con antibióticos.

Los resultados del estudio permiten afirmar que la solución EV presenta muy buena eficacia clínica como tratamiento coadyuvante de la terapia antibacteriana del Complejo Respiratorio Porcino en cerdos de engorde.

A partir de los resultados obtenidos en el presente estudio se puede afirmar que la administración de la solución EV por vía oral en el agua de bebida, bajo una dosis de 1 ml / 10 kg de peso vivo (equivalente a 3 mg/ kg de su principio activo, ketoprofeno) durante tres días consecutivos, de forma complementaria al tratamiento antibacteriano del Complejo Respiratorio Porcino (CRP) en cerdos de engorde, conlleva una disminución más rápida de los síntomas clínicos y, dicha solución EV presenta una buena eficacia clínica como tratamiento coadyuvante de la terapia antibacteriana del CRP en cerdos de engorde.

## REIVINDICACIONES

- 5                   1. Una preparación bebible que comprende agua de bebida para animales o leche artificial para lactantes, suplementada con ketoprofeno.
2. Preparación bebible según la reivindicación 1, que comprende ketoprofeno en cantidad suficiente como para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz al animal que ingiere dicha preparación bebible.
- 10                   3. Preparación bebible según la reivindicación 2, que comprende ketoprofeno en cantidad suficiente como para proporcionar entre 1 y 5 mg de ketoprofeno por kg de peso vivo de animal que bebe dicha preparación bebible por día (1-5 mg/kg/día de ketoprofeno).
- 15                   4. Procedimiento para la obtención de una preparación bebible suplementada con ketoprofeno según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende mezclar una solución acuosa de ketoprofeno con agua de bebida para animales o leche artificial para lactantes.
- 20                   5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la concentración de ketoprofeno en dicha solución acuosa de ketoprofeno está comprendida entre 1% y 15% (p/v).
- 25                   6. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicha solución acuosa comprende un co-solvente.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que dicho co-solvente se selecciona entre polietilenglicol 400 y 1-metil-2-pirrolidona.
- 30                   8. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicha solución acuosa comprende un aminoácido básico capaz de formar una sal *in situ* con el ketoprofeno y aumentar la solubilidad del ketoprofeno.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicho aminoácido básico se selecciona entre L-lisina y L-arginina.

5 10. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicha solución acuosa comprende uno o más aditivos, aceptables desde un punto de vista veterinario, seleccionados entre agentes humectantes, agentes de ajuste de pH, agentes conservadores y sus mezclas.

10 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicho agente humectante es un polisorbato o un poloxámero.

15 12. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicho agente de ajuste de pH es un compuesto, ácido o base, que proporciona a la solución acuosa de ketoprofeno un pH comprendido entre 5,5 y 7,0.

13. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicho agente conservador es alcohol bencílico o un parabeno.

20 14. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicha solución acuosa de ketoprofeno presenta la siguiente composición:

	<u>Componente</u>	
	Ketoprofeno	1-15% (p/v)
	L-Arginina	2-30% (p/v)
25	Alcohol bencílico	0,5-3%
	Acido cítrico anhidro csp	pH entre 5,5 y 7,0
	Agua purificada csp	100%

30 15. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicha solución acuosa de ketoprofeno presenta la siguiente composición:

<u>Componente</u>	
Ketoprofeno	1-5% (p/v)
L-Arginina	2-8% (p/v)
Alcohol bencílico	0,5-2,5%
5 Acido cítrico anhidro csp	pH 6-7
Agua purificada csp	100%

10 16. Empleo de una solución acuosa de ketoprofeno en la elaboración de una preparación bebible según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento por vía oral de procesos que cursan con fiebre, inflamación y/o dolor, de un colectivo de animales, de forma simultánea.

15 17. Empleo según la reivindicación 16, en el que la concentración de ketoprofeno en dicha solución acuosa de ketoprofeno está comprendida entre 1% y 15% (p/v).

18. Empleo según la reivindicación 16, en el que dicha solución acuosa comprende un co-solvente.

20 19. Empleo según la reivindicación 18, en el que dicho co-solvente se selecciona entre polietilenglicol 400 y 1-metil-2-pirrolidona.

25 20. Empleo según la reivindicación 16, en el que dicha solución acuosa comprende un aminoácido básico capaz de formar una sal *in situ* con el ketoprofeno y aumentar la solubilidad del ketoprofeno.

21. Empleo según la reivindicación 20, en el que dicho aminoácido básico se selecciona entre L-lisina y L-arginina.

30 22. Empleo según la reivindicación 16, en el que dicha solución acuosa comprende uno o más aditivos, aceptables desde un punto de vista veterinario, seleccionados entre agentes humectantes, agentes de ajuste de pH, agentes

conservadores y sus mezclas.

23. Empleo según la reivindicación 22, en el que dicho agente humectante es un polisorbato o un poloxámero.

5

24. Empleo según la reivindicación 22, en el que dicho agente de ajuste de pH es un compuesto, ácido o base, que proporciona a la solución acuosa de ketoprofeno un pH comprendido entre 5,5 y 7,0.

10

25. Empleo según la reivindicación 22, en el que dicho agente conservador es alcohol bencílico o un parabeno.

26. Empleo según la reivindicación 16, en el que dicha solución acuosa de ketoprofeno presenta la siguiente composición:

15

Componente

Ketoprofeno 1-15% (p/v)

L-Arginina 2-30% (p/v)

Alcohol bencílico 0,5-3%

20

Acido cítrico anhidro csp pH entre 5,5 y 7,0

Agua purificada csp 100%

27. Empleo según la reivindicación 16, en el que dicha solución acuosa de ketoprofeno presenta la siguiente composición:

25

Componente

Ketoprofeno 1-5% (p/v)

L-Arginina 2-8% (p/v)

Alcohol bencílico 0,5-2,5%

30

Acido cítrico anhidro csp pH 6-7

Agua purificada csp 100%

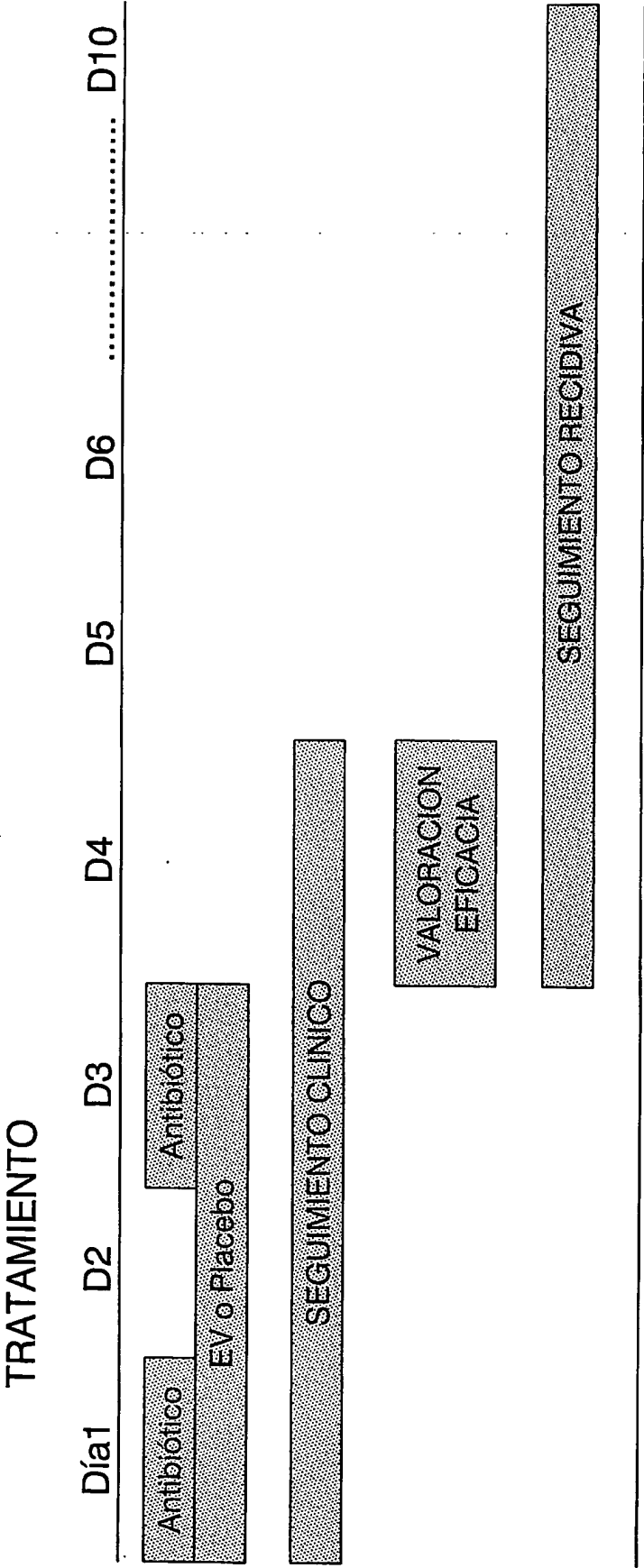
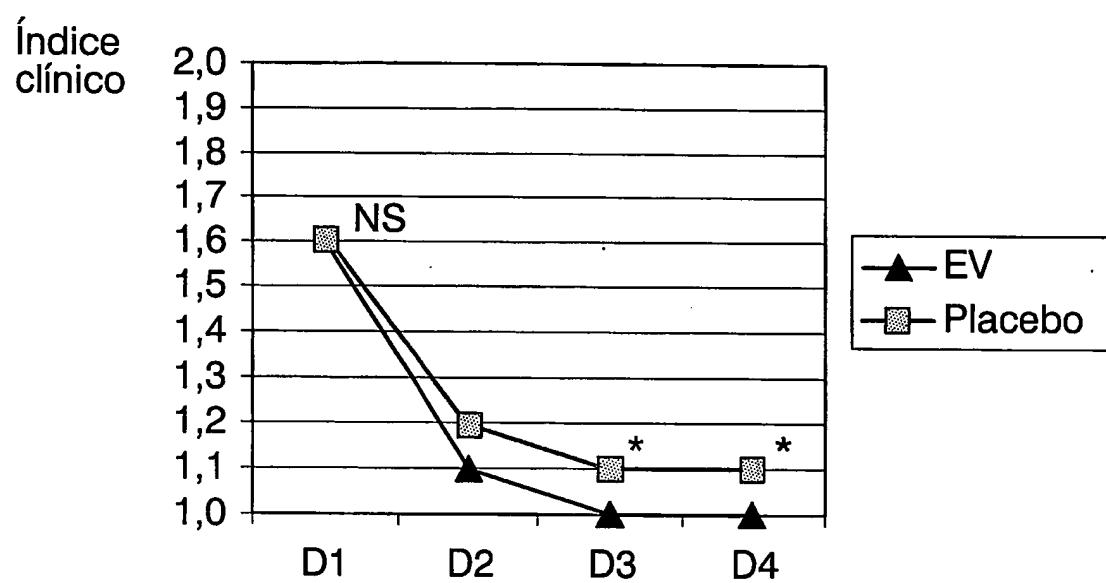


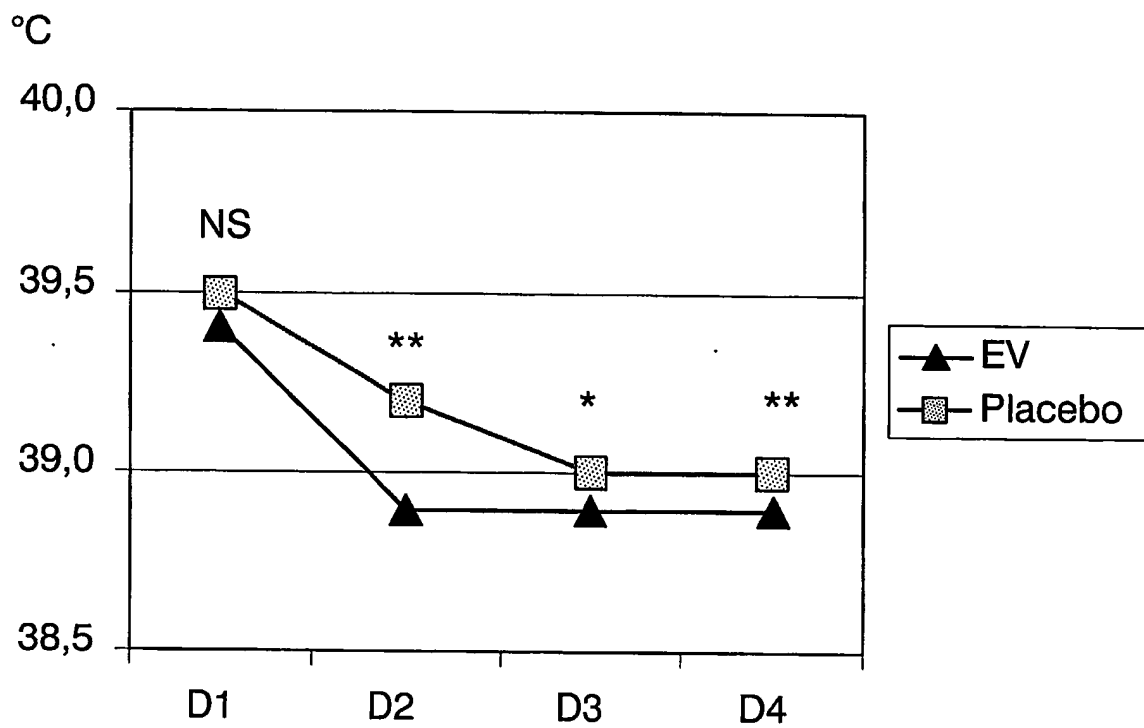
FIG.1



NS=Ausencia de diferencias estadísticamente significativas;  
\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$

FIG.2

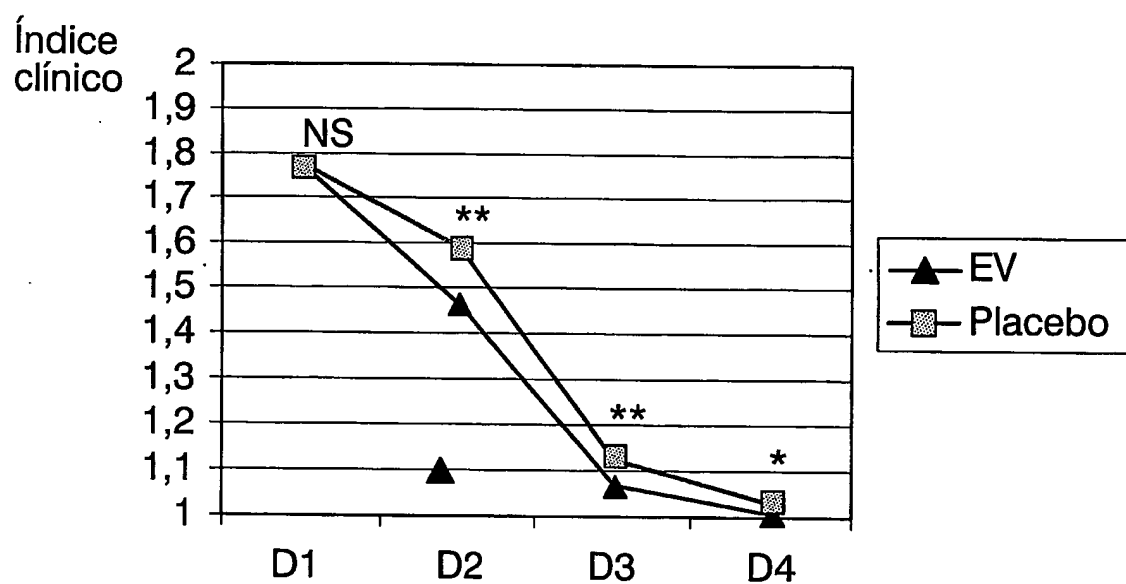
3/6



NS=Ausencia de diferencias estadísticamente significativas;  
\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$

FIG.3

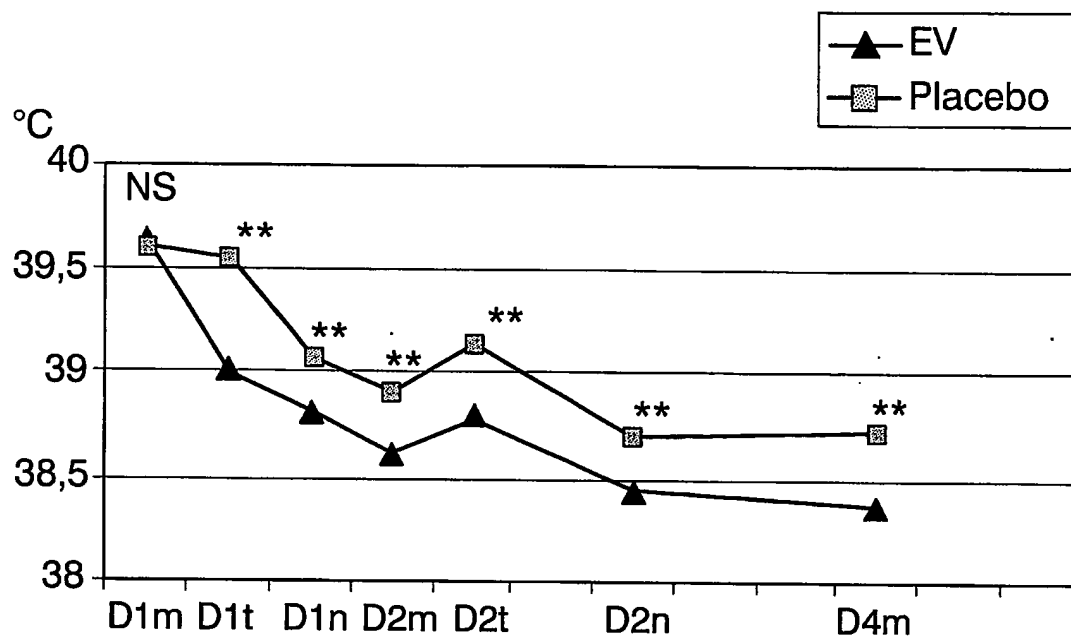




NS=Ausencia de diferencias estadísticamente significativas;  
\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$

FIG.4

5/6



mañana (m), tarde (t) y noche (n)

NS=Ausencia de diferencias estadísticamente significativas;

\*\*p<0,001

FIG.5

6/6

Evolución de la temperatura rectal (°C)

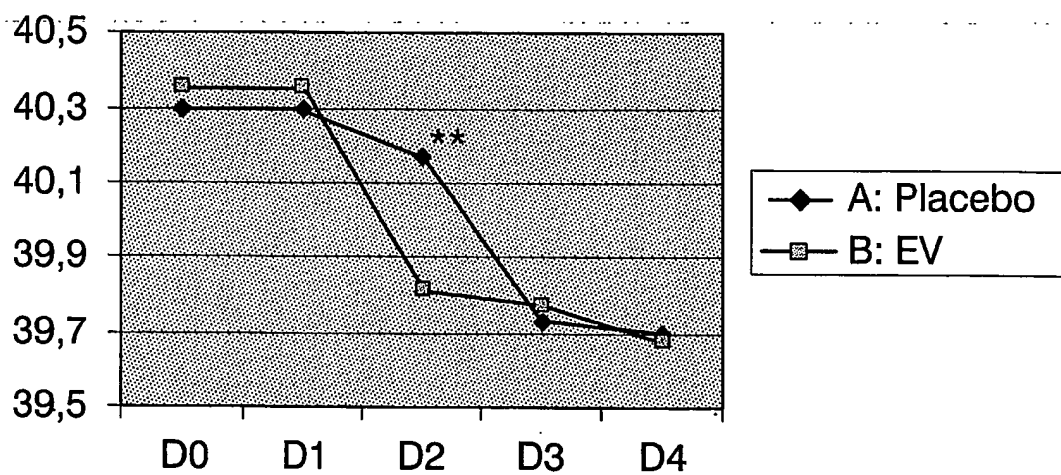


FIG.6

Evolución del Índice Clínico

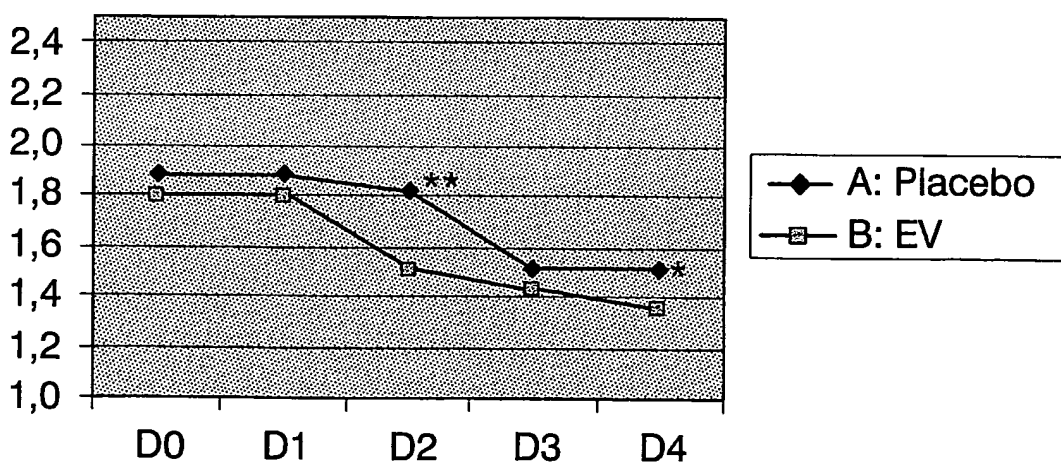


FIG.7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00590

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 : A61K 31/192, A61K 9/08, A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, WPI, CIBEPAT

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US2002169212 A (SODERLUND, P. & STROBLE, M.) 14.11.2002. claims 1, 6, 12 y 13. page 1, column 2, paragraph 0008, line s 1-3.	1-5, 16-17
X	WO 9507103 A (THE PROCTER & GAMBLE CO.) 16.03.1995. exemples III y V.	1-28
P,X	EP 1226831 A (BIOCCHI, L. & De GREGORIO, M.) 31.07.2002. exemples 4, 10, 12, 13, 14 y 15.	1-5, 16-17
X	WO9745113 A (SEPRACOR INC.) 04.12.1997. claims 3- 5; page 15, line s 22-25.	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 February 2003 (07.02.03)

Date of mailing of the international search report

19 February 2003 (19.02.03)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00590

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO9504528 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 16.02.1995. page 11, exemple13; claim 14.	1-4,10
X	EP 769294 A (RECKITT & COLMAN PRODUCTS LTD) 23.04.1997. claim 1.	1-4
A	WO 9115203 A (RHONE-POULENC RORER S.A.) 17.10.1991 page 1, lines 1 - page 3, line 7.	1-28
A	EP 502502 A (DOMPE FARMACEUTICI S.p.A.) 09.09.1992. abstract and exemples	1-28

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 02/00590

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2002169212 A	14.11.2002	NONE	
WO9507103 A	16.03.1995	EP 0719156 A CA 2170488 A BR 9407414 A AU 7604094 A CN 1130354 A JP 9502201 T	03.07.1996 16.03.1995 12.11.1996 27.03.1995 04.09.1996 04.03.1997
EP 1226831 A	31.07.2002	US2002193322 A JP 2002284673 A IT20RM010048 A	19.12.2002 03.10.2002 30.07.2002
WO9745113 A	04.12.1997	AU 2827797 A	05.01.1998
WO 9504528 A	16.02.1995	EP 720476 A US5866162 A AU7609994 A CA 2169159 A CN1133006 A JP9501421 T	10.07.1996 02.02.1999 28.02.1995 16.02.1995 09.10.1996 10.02.1997
EP 769294 A	23.04.1997	DE69617868T ES 2164849 T AT 210428 T	20.06.2002 01.03.2002 15.12.2002
WO9115203 A	17.10.1991	EP 523153 A ES2062782 T FR2660555 A US 5665384 A JP5506028 T AT101512 T DK 523153 T DE69101220 T CA 2074726 A	20.01.1993 16.12.1994 11.10.1991 09.09.1997 02.09.1993 15.03.1994 09.05.1994 01.06.1994 07.10.1991
EP502502 A	09.09.1992	US5618516 A US5614171 A ES2089260 T JP5078241 A AT138569T T HK1005167 A GR3020832 T DK502502 T DE69211036 T	08.04.1997 25.03.1997 01.10.1996 30.03.1993 15.06.1996 24.12.1998 30.11.1996 21.10.1996 16.01.1997

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 02/00590

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP<sup>7</sup> A61K 31/192, A61K 9/08, A61P29/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP<sup>7</sup>

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, WPI, CIBEPAT

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
P,X	US2002169212 A (SODERLUND, P. & STROBLE, M.) 14.11.2002. Reivindicaciones 1, 6, 12 y 13. Página 1, columna 2, párrafo 0008, líneas 1-3.	1-5, 16-17
X	WO 9507103 A (THE PROCTER & GAMBLE CO.) 16.03.1995. Ejemplos III y V.	1-28
P,X	EP 1226831 A (BIOCCHI, L. & De GREGORIO, M.) 31.07.2002. Ejemplos 4, 10, 12, 13, 14 y 15.	1-5, 16-17
X	WO9745113 A (SEPRACOR INC.) 04.12.1997. Reivindicaciones 3-5; página 15, líneas 22-25.	1-4

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 7 Febrero 2003 (07.02.2003)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional  
19 FEB 2003 19. 02. 03

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional  
O.E.P.M.  
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.  
n° de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado E. Albarrán

n° de teléfono +34 91 349 55 95

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 02/00590

C (Continuación).

## DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	WO9504528 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 16.02.1995. Página 11, ejemplo 13; reivindicación 14.	1-4,10
X	EP 769294 A (RECKITT & COLMAN PRODUCTS LTD) 23.04.1997. Reivindicación 1.	1-4
A	WO 9115203 A (RHONE-POULENC RORER S.A.) 17.10.1991 Página 1, líneas 1- página 3, línea 7.	1-28
A	EP 502502 A (DOMPE FARMACEUTICI S.p.A.) 09.09.1992. Resumen y ejemplos.	1-28



**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**  
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 02/00590

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US2002169212 A	14.11.2002	NINGUNO	
WO9507103 A	16.03.1995	EP 0719156 A CA 2170488 A BR 9407414 A AU 7604094 A CN 1130354 A JP 9502201 T	03.07.1996 16.03.1995 12.11.1996 27.03.1995 04.09.1996 04.03.1997
EP 1226831 A	31.07.2002	US2002193322 A JP 2002284673 A IT20RM010048 A	19.12.2002 03.10.2002 30.07.2002
WO9745113 A	04.12.1997	AU 2827797 A	05.01.1998
WO 9504528 A	16.02.1995	EP 720476 A US5866162 A AU7609994 A CA 2169159 A CN1133006 A JP9501421 T	10.07.1996 02.02.1999 28.02.1995 16.02.1995 09.10.1996 10.02.1997
EP 769294 A	23.04.1997	DE69617868T ES 2164849 T AT 210428 T	20.06.2002 01.03.2002 15.12.2002
WO9115203 A	17.10.1991	EP 523153 A ES2062782 T FR2660555 A US 5665384 A JP5506028 T AT101512 T DK 523153 T DE69101220 T CA 2074726 A	20.01.1993 16.12.1994 11.10.1991 09.09.1997 02.09.1993 15.03.1994 09.05.1994 01.06.1994 07.10.1991
EP502502 A	09.09.1992	US5618516 A US5614171 A ES2089260 T JP5078241 A AT138569T T HK1005167 A GR3020832 T DK502502 T DE69211036 T	08.04.1997 25.03.1997 01.10.1996 30.03.1993 15.06.1996 24.12.1998 30.11.1996 21.10.1996 16.01.1997